Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. et med. dent. h. c. A. Gürber

Zur Pharmakologie des Psicains

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
der
Hohen medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Walter Schmidt
Medizinalpraktikant aus Gelsenkirchen

1926
Hessischer Verlag Karl Euker G. m. b. H., Marburg-Lahn

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 29. Juli 1926.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Dekan: Prof. Eduard Müller
Referent: Prof. Dr. Gürber

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Zur Pharmakologie des Psicains.

Von den zahlreichen Ersatzmitteln des Cocains, unter denen das Novocain und neuerdings das Tutocain wohl die größte Verbreitung gefunden haben, erreicht keins die oberflächenanästhesierende Wirkung des Cocains; selbst Novocain und Tutocain, die das Cocain wegen dessen bedeutender resorptiver Giftigkeit in der Infiltrations- und Leitungsanästhesie vollkommen verdrängt haben, sind nicht in der Lage, eine so prompte und sichere oberflächenanästhesierende Wirkung wie das Cocain auszuüben. Vielmehr müssen beide Mittel erst mit Suprarenin kombiniert werden, um eine brauchbare Oberflächenanästhesie erzielen zu können.

Da jedoch die großen Gefahren, die durch den Cocaingebrauch und durch den Mißbrauch dieses Mittels, wie er in dem Cocainismus zum Ausdruck kommt, die Anwendung eines gleichwertigen, aber in bezug auf resorptive Giftigkeit und Gewöhnung weniger bedenklichen Mittels erstrebenswert erscheinen ließen, waren die Bemühungen schon lange darauf gerichtet, ein dem Cocain nahestehendes gutes Ersatzpräparat zu finden.

Nachdem es Willstaetter im Jahre 1898 gelungen war, die Konstitution des Cocainmoleküls aufzuklären, eröffnete sich die Möglichkeit, das Cocain synthetisch darzustellen. In den Jahren 1901-02, 1914-17, 1920-23 gelang es Willstaetter und seinen Mitarbeitern 3 der 12 Isomeren des Cocains zu erhalten. Später wurden von

Willstaetter und der chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt im ganzen 6 Isomere synthetisch gewonnen, von denen das rechtsdrehende Pseudo-Cocain oder d-ψ-Cocain als saures weinsaures Salz unter dem Namen Psicain von Gottlieb untersucht und als brauchbares Cocain-Ersatzpräparat eingeführt wurde.

Es hat die Formel $C^{11}H^{21}O^{4}NC^{4}H^{6}O^{6}$ und bildet ein weißes kristallinisches Pulver, das sich in 4 Teilen Wasser, etwas schwerer in Alkohol, löst. Diese wässerige (1%ige) Lösung rötet Lackmuspapier. (Wasserstoffionenkonzentration P^{H} 3, 4).

Nach den Angaben der Hersteller soll das Psicain doppelt so wirksam sein wie das Blätter-Cocain, ferner soll es im Stoffwechsel leicht entgiftet werden und in mehr als doppelt so großen Gaben wie das Cocain bei Versuchstieren ohne Vergiftungserscheinungen ertragen werden.

Die vorliegenden Untersuchungen über das Psicain wurden nach folgenden Richtungen vorgenommen:

1. Versuche an Kaulquappen,
2. Versuche am Nervmuskelpräparat des Frosches,
3. Quaddelversuche am Unterarm,
4. Versuche am v. Frey - Meyerschen Gefäßstreifenpräparat,
5. Durchströmungsversuche am Läwen - Trendelenburgschen Froschpräparat,
6. Prüfung der quellenden und hämolytischen Wirkung.

1. Versuche an Kaulquappen.

Um zunächst die resorptive Giftigkeit des Psicains zu prüfen, setzte ich Amphibienlarven der Einwirkung des Psicains aus (zweijährige Larven der Geburtshelferkröte Alytes obstetricans), weil Versuche mit solchen Larven es ermöglichen, die wirksame Konzentration mit einer Sicherheit festzustellen, die bei parenteraler Zufuhr des Giftes an ausgewachsenen Tieren nicht in gleichem Grade

zu erreichen ist. Zudem bieten die Durchsichtigkeit der Larvenschwänze und die Sichtbarkeit des Herzens in hohem Maße die Möglichkeit, die Wirkung eines Giftes auf die Kreislaufapparate in besonders zuverlässiger Weise zu beobachten und zu bewerten.

Auf folgende Weise ging ich bei meinen Versuchen vor:

Gleich große Tiere brachte ich in gleich große Mengen (20 ccm) von Psicainlösung in Leitungswasser und beobachtete das Verhalten auf das Nervensystem und den Kreislauf. Führten die Larven auf mechanische Reize hin keine reaktiven Bewegungen mehr aus, dann nahm ich Lähmung an. Sobald diese feststand, wurden die Kaulquappen sofort in gleichtemperiertes Leitungswasser gebracht und es wurde die Zeit bis zur Erholung bestimmt. Erholung bedeutet hier das erste Auftreten von geordneten Bewegungen.

Um zunächst einen Überblick über die auf das Nervensystem wirkende Konzentration zu bekommen, wurden je zwei Larven in eine Lösung von 1:5000, 1:2000 und 1:1000 gebracht. Dabei erhob ich den eigenartigen Befund, daß die Versuchstiere in der Lösung 1:5000 viel rascher gelähmt wurden als in der Lösung 1:2000 und diese wieder rascher als die in der Lösung von 1:1000. Das Ergebnis war bei mehreren Wiederholungen des Versuches immer dasselbe. Dieser eigenartige Befund drängte zu einer Erklärung.

Nun wissen wir, daß bei Alkaloidsalzen nicht das Salz als solches, sondern nur die freie Base zur Wirksamkeit kommt, weil nur diese in den Protoplasten hineingelangt. Aus Alkaloidsalzen kann das Alkaloid frei werden einmal durch die hydrolytische Spaltung, sodann besonders durch die Bindung der Säure der Alkaloidsalze durch eine stärkere Base, wie sie in der Alkalireserve (Natriumbicarbonat) des Blutes und der Gewebsflüssigkeit gegeben ist.

Das Psicain ist als Bitartrat ein saures Salz und seine Lösungen reagieren daher stark sauer. Die Wasserstoffionen nehmen in erster Linie die Alkalireserve in Anspruch, so daß in solchen sauren Alkaloidsalzlösungen die Alkaloidbase schlechter oder nicht frei wird und dadurch nur eine geringe oder keine Wirkung ausüben kann.

War diese Überlegung richtig — und nach den Untersuchungen von O v e r t o n mit Strychnin an Froschkaulquappen schien das der Fall zu sein — dann mußte der Wirkungsgrad der Konzentration parallel verlaufen, wenn die saure Reaktion der Psicainlösung durch Zusatz von Alkali möglichst weit abgestumpft worden war. Es gelang bei Zimmertemperatur durch Alkalizusatz bis zu P_H 7,0 zu gelangen, während die ursprüngliche Lösung P_H 3, 4 aufwies, ohne daß das Psicain ausgefällt wurde. Bei einer Temperatur der Lösungen von mehr als 30° C, wie sie später bei den Versuchen mit dem v. Frey-Meyerschen Gefäßstreifenpräparat angewandt werden sollte, kam es jedoch zu einer starken Ausflockung des Alkaloids. Mit den neutralen Psicainlösungen wurden nun die weiteren Kaulquappenversuche durchgeführt, wie im folgenden an einzelnen Versuchsreihen gezeigt werden soll.

I. V e r s u c h e m i t P s i c a i n 1:500.
Alle Larven waren innerhalb 1—3 Min. tot.

II. V e r s u c h e m i t P s i c a i n 1:1000

a) Nach 3 Minuten führt das Versuchstier kaum spontane Bewegungen aus; es liegt am Boden des Glases auf der Seite und reagiert ganz träge auf mechanischen Reiz (Berühren mit einem Glasstab). Nach einer weiteren Minute Lähmung. Der Kreislauf ist äußerst träge. — In Wasser gebracht, nach 10 Minuten auf mechanischen Reiz erste Bewegung. Bis zur vollständigen Erholung nach 4 Stunden wechseln besonders in der ersten Stunde reak-

tionslose Stadien mit solchen von starker Reaktion auf mechanischen Reiz;

b) nach 1 Minute Gleichgewichtsverlust und nach weiteren 10 Minuten jegliche Reaktion aufgehoben. Am Kreislauf keine merkliche Veränderung. — In frisches Wasser gebracht, zeigt sich nach 8 Min. die erste spontane blitzartige Bewegung. Das Gleichgewicht erst nach 1 Stunde wiederhergestellt;

c) nach 9 Min. vollständige Lähmung. Keine bemerkenswerte Kreislaufänderung. — Erste Bewegung auf mechanischen Reiz nach 9 Minuten langem Aufenthalt in frischem Wasser;

d) nach 5 Minuten vollständige Lähmung. — In frisches Wasser gebracht nach 25 Minuten erste Bewegung auf mechanischen Reiz.

III. Versuche mit Psicain 1:2000.

a) Lähmung innerhalb 15 Minuten. 5 Minuten vorher Gleichgewichtsverlust. Am Kreislauf kein besonderer Befund. Nach 3 Stunden völlige Erholung;

b) Lähmung nach 7 Minuten. Keine auffallende Kreislaufveränderung. Erste Bewegung auf mechanischen Reiz nach 28 Minuten;

c) nach 6 Minuten Gleichgewichtsverlust; nach 2 weiteren Minuten Lähmung. Kreislauf o. B. Schon nach 5 Minuten Aufenthalt in Leitungswasser erste Bewegung auf mechanischen Reiz;

d) Gleichgewichtsstörung nach 15, Lähmung nach 20 Minuten. Kreislauf o. B. — Nach 5 Minuten Aufenthalt in Wasser erste Bewegung auf mechanischen Reiz.

IV. Versuche mit Psicain 1:5000.

a) Verlust des Gleichgewichts nach 9, Lähmung nach weiteren 9 Minuten. — In Leitungswasser gebracht, nach

18 Minuten erste Bewegung auf mechanischen Reiz, dem sich krampfartige Bewegungen anschlossen;

b) nach 10 Minuten Gleichgewichtsverlust, Lähmung nach weiteren 5 Minuten. Kreislauf o. B. — Nach 10 Minuten langem Aufenthalt in frischem Wasser erste Bewegungen auf mechanischen Reiz;

c) Verlust des Gleichgewichts nach 15 Minuten, Lähmung nach weiteren 6 Minuten. Kreislauf o. B. Nach 4 Minuten erste Bewegung auf mechanischen Reiz;

d) in 14 Minuten Lähmung, 1 Minute vorher Gleichgewichtsverlust. Kreislauf o. B. Nach 9 Minuten Aufenthalt in frischem Wasser erste Bewegung auf mechanischen Reiz.

V. Versuche mit Psicain 1:10000.

Bei diesen Versuchen fand ich, daß nach einer gewissen Zeit, wie aus dem Versuchsprotokoll hervorgehen wird, die Reizschwelle ähnlich wie beim Strychnin ganz enorm herabgesetzt wird. Es genügte ein kurzes Beschatten des Gefäßes, indem ich in 50 cm Entfernung für einen ganz kurzen Moment den Schatten meiner Hand über das Gefäß huschen ließ, um die heftigsten Krämpfe hervorzurufen. Ferner fand ich dabei, daß der Wechsel von hell auf dunkel (Beschatten) viel intensiver wirkte als der Uebergang von dunkel auf hell (Belichten).

a) 3. Aug. 1925:

10^{54} (nach 14 Minuten Einwirkung) Gleichgewichtsverlust: Schwimmen auf dem Rücken und der Seite. Auf mechanischen Reiz schwerfällige Reaktion.

11^{30} Auf Berührung mit dem Glasstab krampfhafte Bewegungen, danach für einige Minuten reaktionsloses Stadium.

11^{55} Prompte Reaktion auf leichtes Beklopfen des Glases.

12^{03} Prompte Reaktion auf Fallenlassen eines Bleistiftes in 30 cm Entfernung aus 3 cm Höhe.

12^{06} Krampfartige Bewegungen auf Beschatten.
12^{10} Leichtes Berühren der Wasseroberfläche führt zu den heftigsten Krämpfen.
12^{12} Zusammenzucken auf Beschatten.
12^{14} Kurzes Zusammenzucken auf Berührung mit dem Glasstab. Gleich darauf reaktionslos.
12^{17} Zusammenzucken auf Beschatten. Heftige, krampfartige Bewegungen in Abständen von ¼—½ Minute auslösbar.
12^{25} Das Schattenphänomen ist in ganz kurzen Abständen (10 Sek.) 3mal auslösbar, dann aber erst wieder nach 35 Sekunden.
12^{30}—12^{45} je eine halbe Minute belichtet, dann beschattet. Bei der Verdunkelung stets prompte Zuckungen, dagegen nur 2—3 Reaktionen auf Belichten; letzte Reaktion trat immer verzögert ein.
1^{05} Prompte Zuckung auf Beschattung.
3^{45} Dasselbe.
4^{00} Auf Berühren mit dem Glasstab krampfartige Bewegungen; dann reaktionsloses Stadium.
4^{20} Schattenphänomen vorhanden, jedoch nicht so häufig wie heute vormittag auslösbar.
4^{43} Auf Berühren mit dem Glasstab keine Reaktion.
5^{15} Schattenphänomen positiv.
5^{25} Keinerlei Reaktion auf Berührung, jedoch ½ Minute später auf Beschattung.
6^{13} Schattenphänomen positiv.
6^{30} Reaktion auf leichtes Schlagen an das Gefäß.
6^{32} Heftige Krämpfe auf Beschatten; 5mal hintereinander in Abständen von 1 Minute auslösbar.
6^{50} Schattenphänomen positiv.

4. Aug.:

9^{25} Prompte Zuckung auf Beschatten.
9^{30} Kreislauf sehr träge.
10^{30} Schattenphänomen positiv.

11^{00} Zuckung auf geringen mechanischen Reiz, aber nicht auf Beschatten.
11^{20} Schattenphänomen positiv.
12^{50} Keine Reaktion auf Beschatten, wohl auf Beklopfen des Gefäßes.
4^{25} Puls 32; die einzelnen Schläge sehr träge.
6^{30} Puls 48.
6^{55} Stillstand des Kreislaufs.

b) Nach 6 Minuten auf mechanischen Reiz krampfartige Bewegungen. Nach weiteren 40 Minuten Gleichgewichtsverlust. Auf mechanischen Reiz kurze krampfartige Zukkungen mit reaktionslosen Stadien wechselnd. Nach weiteren 35 Minuten Auftreten von heftigen Zuckungen auf Beschattung. Keine Lähmung. Der Kreislauf wird träge. Nach 12 Stunden Stillstand des Kreislaufs (Erschöpfung?)

VI. Versuche mit Psicain 1:20000.

3. Aug.:
5^{30} (nach 50 Minuten) heftige krampfartige Bewegungen. Gleichgewichtsverlust. Schwimmen auf dem Rücken und auf der Seite.
5^{35} Auf mechanischen Reiz heftige krampfartige Reaktion.
5^{55} Zuckung auf leichtes Beklopfen des Glases.
6^{00} Heftige, spontan auftretende Zuckungen.
6^{20} Heftige Zuckungen auf Berühren des Glases.

4. Aug.:
9^{25} Die Larve liegt auf dem Rücken. Geringer mechanischer Reiz ruft heftige Zuckungen hervor. Keinerlei Reaktion auf Beschatten.
6^{55} Heftige Zuckungen auf mechanischen Reiz. Bisher auf Beschatten keine Reaktion auslösbar.

5. Aug.:
9^{30} Auf mechanischen Reiz lebhafte Zuckungen.
12^{45} Dasselbe.
4^{00} Dasselbe.

5^{35} (Nach 36 Std.) dasselbe. Kreislauf ist deutlich verlangsamt.

VII. Versuche mit Psicain 1:40000.

Diese Konzentration zeigt nach 24stündiger Einwirkung einen deutlichen Einfluß auf den Gleichgewichtsapparat. Die Versuchstiere schwammen mehr oder weniger auf dem Rücken oder auf einer Seite.

Im Vergleich zu den Ergebnissen, die Panne bei seinen Versuchen mit Cocain an Amphibienlarven erhoben hat, läßt sich sagen, daß hinsichtlich der lähmenden Wirkung kein wesentlicher Unterschied zwischen Cocain und Psicain zu beobachten ist, daß hingegen das Psicain in Konzentrationen von schon 1:40000 Reflexerregbarkeitssteigerung zu verursachen imstande ist, während bei Cocain derartige Erscheinungen nicht zur Beobachtung kamen.

---

2. Versuche am Nervmuskelpräparat des Frosches.

Die Versuche am Nervmuskelpräparat des Frosches sind in vorzüglicher Weise dazu geeignet, objektiv den Grad der lähmenden Wirkung eines Lokalanästhetikums festzustellen.

Mehrere Methoden sind für derartige Versuche angegeben worden. Ich bin dabei auf folgende Weise vorgegangen: eine Schleife des Nervus ischiadicus eines Nervmuskelpräparates des Frosches wurde in die anästhesierende Lösung hineingehängt; mittels eines Induktionsapparates wurde in bestimmten Zeitabschnitten geprüft, um den Zeitpunkt der Lähmung zu bestimmen. Lähmung wurde dabei dann angenommen, wenn bei einem Rollen-

abstand von 10 cm und einer Stromstärke von 1 Amp. im primären Stromkreislauf der Muskel nicht mehr zuckte. Stärkere Induktionsströme können erfahrungsgemäß zu Täuschungen Anlaß geben, indem Stromschleifen über das gelähmte Gebiet hinausgehen und zur Reizung der nicht gelähmten Teile des Nerven führen können. Aus diesem letzten Grunde wurde die Reizung stets in einer beträchtlichen Entfernung vom Muskel vorgenommen und, mit Rücksicht auf die verschiedene Reizbarkeit des Nerven an verschiedenen Stellen, stets an derselben Stelle die Reizung gesetzt.

War eine Lähmung festgestellt, dann wurde die Nervenschleife in Ringerlösung gebracht und durch elektrische Prüfung die Zeit bis zur vollständigen Erholung festgestellt.

Versuchsanordnung:

Jeder Versuch erforderte zwei Nervmuskelpräparate eines Frosches, die aus dem Nervus ischiadicus und dem Musculus gastrocnemius bestanden. Mittels eines Schlitteninduktoriums wurde der Schwellenwert für die elektrische Erregbarkeit des betreffenden Nerven festgestellt und der Zentimeterabstand der Rollen vermerkt. Hierauf wurde ein Abschnitt der Nervenschleifen in zylinderförmigen Glasgefäßen mit Glasstopfen der betreffenden Psicain-Ringerlösung ausgesetzt, wobei streng darauf geachtet wurde, daß die Muskelsubstanz selbst nicht mit der anästhesierenden Flüssigkeit benetzt wurde, da der Muskel bekanntlich der lähmenden Wirkung der Lokalanästhetica eher unterliegt und man daher zu falschen Ergebnissen kommen würde. Die angewandte Kaltblüter-Ringerlösung hatte folgende Zusammensetzung: NaCl 6,25; KCl 0,25; $CaCl_2$ 0,25; Aq. font. 1000,0.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind auf folgender Tabelle wiedergegeben:

Concentration	Zeit bis Eintritt der Lähmung	Zeit bis Eintritt der Erholung
1:100	2 Minuten	140 Minuten
	1 Minute	68 „
	1 „	110 „
1:200	7 Minuten	80 Minuten
	6 „	65 „
	9 „	70 „
1:1000	40 Minuten	50 Minuten
	50 „	60 „
	45 „	40 „
1:2000	62 Minuten	39 Minuten
	55 „	30 „
	70 „	25 „
1:5000	3 Stunden	Keine vollst. Erholung
1:10000	Keine Lähmung	—

Aus der Tabelle ergibt sich, daß Psicain in einer Konzentration von 1:100 bereits in 1—2 Minuten den Nerven lähmt und daß die Erholungszeit bei dieser Konzentration bis auf den zweiten Wert recht bedeutend ist. Psicain 1:200 lähmt auch in verhältnismäßig kurzer Zeit (7—9 Minuten), die Erholung tritt hier schon bedeutend früher ein (65—80 Minuten). Bei der Konzentration 1:1000 tritt die Lähmung des Nerven nach 40—50 Minuten ein, während Sußner für die gleiche Konzentration Novocain Lähmung erst nach 80 Minuten gefunden hat, Erholung bei Psicain nach 40—60 Minuten, bei Novocain (Sußner) 105 Minuten. In einer Konzentration 1:2000 zeigt sich für Psicain Lähmung nach 55—70 Minuten, Erholung nach 25 bis 39 Minuten, dagegen für Novocain (Sußner) Lähmung nach 120 Minuten, Erholung nach 60 Minuten.

Es ergibt sich somit, daß Psicainlösungen 1:1000 bzw. 1:2000 erheblich wirksamer sind, als die entsprechenden Konzentrationen Nococain.

3. Quaddelversuche am Unterarm.

Zur Ausführung der Quaddelversuche habe ich die von R. Sußner angewandte Methode benutzt:

Auf meinem linken Unterarm bestimmte ich in einem abgegrenzten Hautbezirk die Zahl der Kalt-, Warm- und Tastpunkte, um die Verteilung der Hautsinnespunkte in diesem stets zur Injektion gewählten Gebiet genau kennen zu lernen.

Die verwendeten Psicainlösungen stellte ich mit Ringerlösung in einem Maßkolben her und sterilisierte sie in Ampullen. Wegen der geringen Ausdehnung der gesetzten Quaddeln wurde nur eine Prüfung der Schmerzpunkte mittels einer spitzen Nadel vorgenommen.

Versuche mit 2%iger Psicainlösung.

1. Intrakutane Injektion von 0,05 ccm 2%iger Psicainlösung. Die Injektion verläuft schmerzlos. Sofort ist Anästhesie vorhanden, die nicht über den Quaddelrand hinausgeht. Drei Minuten nach der Injektion zeigt sich eine leichte diffuse Rötung um die Quaddel herum bis 1 cm vom Quaddelrand entfernt. Innerhalb von 10 Minuten hat sich die Quaddel um das Doppelte vergrößert und damit auch die anästhetische Zone. Die Anästhesie hält 29 Min. an. Nach 24 Stunden zeigt der Quaddelbereich geringe Klopfempfindlichkeit. Die Quaddel hinterläßt keine Gewebsschädigung.

2. Intrakutane Injektion von 0,05 ccm 2%iger Psicainlösung. Schmerzloser Verlauf der Injektion. Anästhesie ist sogleich vorhanden. Sie geht nicht über den Quaddelrand hinaus. Wieder zeigt sich eine leichte diffuse Rötung um die Quaddel, an vereinzelten Stellen bis 2 cm vom Quaddelrand aus reichend. Die Quaddel breitet sich innerhalb 12 Minuten etwa um das Doppelte ziemlich gleichmäßig aus und verflacht. Nach 27 Minuten ist die Anästhesie wieder aufgehoben. Nach 24 Stunden kaum Klopfemp-

findlichkeit vorhanden. Keine weiteren Anzeichen für eine Gewebsschädigung.

3. Intrakutane Injektion von 0,05 ccm 2%iger Psicainlösung. Die Injektion verläuft ohne Schmerzen. Sofort stellt sich Anästhesie ein, die auf den Quaddelbereich sich beschränkt. Auch dieses Mal tritt eine leichte Rötung etwa 1 cm im Umkreis um die Quaddel reichend, auf. Nach 12 Minuten hat sich die Quaddel um das Doppelte vergrößert und verflacht. Dauer der Anästhesie 31 Minuten. Nach 24 Stunden keine Klopfempfindlichkeit der Injektionsstelle. Keinerlei weitere Anzeichen für eine Gewebsschädigung.

Versuche mit 1%iger Psicainlösung.

1. Intrakutane Injektion von 0,05 ccm 1%iger Psicainlösung. Schmerzloser Verlauf der Injektion. Anästhesie sofort vorhanden, nicht über den Quaddelrand hinausgehend. Nach 15 Minuten engt sich die anästhetische Zone auf die Injektionsstelle hin ein. Nach 27 Minuten ist die Anästhesie ganz aufgehoben. Keinerlei Anzeichen für eine Gewebsschädigung makroskopisch erkennbar.

2. Intrakutane Injektion von 0,05 ccm 1%iger Psicainlösung. Die Injektion verläuft schmerzlos. Anästhesie stellt sich sofort ein, nicht über den Quaddelrand hinausreichend. Nachlassen der anästhetischen Zone in ihren peripheren Teilen nach 13 Minuten. Nach 21 Minuten ist im ganzen Bezirk wieder Schmerzempfindlichkeit vorhanden. Die Quaddel hinterläßt keine erkennbaren Gewebsschädigungen. Nach 5 Stunden noch ganz geringe Klopfempfindlichkeit.

3. Intrakutane Injektion von 0,05 ccm 1%iger Psicainlösung. Schmerzloser Injektionsverlauf, sofortige Anästhesie, die nicht über den Quaddelrand hinausgeht und peripher nach 9 Minuten abnimmt, bis sie nach 23 Minuten ganz verschwunden ist. Keinerlei erkennbare Gewebsstörung. Nach 5 Stunden keine Klopfempfindlichkeit mehr.

Bei keiner dieser Injektionen wurde eine Rötung des umliegenden Hautbezirks wahrgenommen.

Versuche mit 0,5%iger Psicainlösung.

1. Intrakutane Injektion von 0,05 ccm 0,5%iger Psicainlösung. Schmerzloser Injektionsverlauf. Anästhesie stellt sich sogleich ein, auch nicht über den Quaddelrand reichend. Nach 10 Minuten ist die Anästhesie vollständig aufgehoben, ohne Hinterlassung einer Gewebsschädigung oder von Klopfempfindlichkeit.

2. Intrakutane Injektion von 0,05 ccm 0,5%iger Psicainlösung. Die Injektion verläuft schmerzlos. Sofort stellt sich Anästhesie ein, die auf den Quaddelbereich sich beschränkt. Nach 13 Minuten ist die Anästhesie völlig aufgehoben. Es schließen sich weder Gewebsreizung noch Klopfempfindlichkeit an. Keinerlei Rötung des umliegenden Gewebes.

3. Intrakutane Injektion von 0,05 ccm 0,5%iger Psicainlösung. Die Injektion verläuft schmerzlos und geht nicht über den Quaddelrand hinaus. Nach 9 Minuten ist die Schmerzempfindlichkeit wieder ganz zurückgekehrt. Keinerlei Störungen bleiben zurück.

Die Quaddelversuche ergeben, daß die Intensität der Wirkung von Psicain und Cocain in 2%iger Lösung bei intrakutaner Applikation übereinstimmt. (Vgl. Hofmann.)

---

4. Versuche am v. Frey-Meyerschen Gefäßstreifenpräparat.

Von einschneidender Bedeutung ist bei einem Lokalanästhetikum die Frage nach seiner Verträglichkeit mit Suprarenin; nur wenn diese gesichert ist, ist die Anwendung zur Infiltration und Leitungsanästhesie möglich.

Die Versuche am v. Frey-Meyerschen Gefäßstreifenpräparat und am Läwen-Trendelenburgschen Frosch-Ge-

fäßpräparat geben uns die Möglichkeit, in dieser Hinsicht Psicain zu prüfen.

Die Versuche nach v. Frey und Meyer wurden an lebensfrischen Kälbercarotiden, 3—4 Stunden nach dem Schlachten, an einem von Prof. Gürber angegebenem Apparat ausgeführt. Die 1 cm breiten Gefäßstreifen schrieben unter dauernder Durchlüftung der Lösung und Innehaltung einer Temperatur von 37° C mit 5½facher Vergrößerung auf eine langsam rotierende Trommel. Beim Wechsel der Lösung wurde die hinzugegebene Flüssigkeit um 2° C höher angewärmt. Auf diese Weise konnte ein etwa störender Kältereiz auf das Präparat vermieden werden. Wie schon anfangs erwähnt, habe ich bei diesen Versuchen die H-Jonenkonzentration aus den angeführten Gründen auf P_H 6,1 gebracht. (Ausflockung des Alkaloids bei stärkerer Neutralisation.)

Zunächst ließ ich das Psicain in 1%iger Lösung auf den vorgedehnten Gefäßstreifen einwirken.

Kurve I.

1

1. Psic. 1%.

Kälbercarotis 4 Std. alt. — Hebel 3:16; Versuchsbelastung 25 g; Dehnungsbelastung (½ Std.) 25 g.

Es zeigt sich somit, daß das Psicain in 1%iger Lösung eine beträchtliche Erschlaffung des Gefäßstreifens herbeiführt.

Um zu erfahren, ob diese Erschlaffung durch Ringerlösung zu beheben sein würde, wurde in dem durch Kurve II veranschaulichtem Versuche nach Eintritt der Gefäßwanderschlaffung auf Ringer umgewechselt.

Kurve II.

1 2

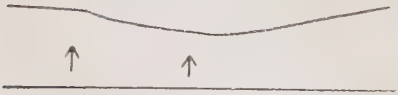
1. Psic. 1%; 2. Ringer
Kälbercarotis, 2 Std. alt. — Hebel 3:16; Versuchsbelastung 25 g; Dehnungsbelastung (½ Std.) 25 g.

Aus dieser Kurve ergibt sich, daß nach Ringerspülung die Erschlaffung nicht behoben wird, sondern im Gegenteil noch fortschreitet.

Es erhob sich nun die Frage, in welcher Weise Suprarenin nach bereits eingetretener Erschlaffung durch Psicain den Gefäßstreifen beeinflussen würde.

Zu diesem Zwecke brachte ich an den Gefäßstreifen, die durch 1% Psic. erschlafft worden waren, Suprarenin in einer Konzentration von $1:10^5$ zur Einwirkung:

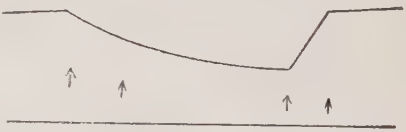
Kurve III.



1 2

1. Psic. 1%; 2. Supr. 10^{-5}
Kälbercarotis 4 Std. alt. — Hebel 3:16; Versuchsbelastung 25 g; Dehnungsbelastg. (½ Std.) 25 g.

Kurve IV.



1 2 3 4

1. Psic. 1%; 2. Ringer; 3 Supr.; 4. Ringer.
Kälbercarotis, 2 Std. alt. — Hebel 3:16;. Versuchsbelastung 25 g; Dehnungsbelastg. (½ Std.) 25 g.

Es zeigt sich somit, daß das Suprarenin an dem durch 1% Psic. erschlafften Gefäßstreifen wirksam bleibt.

Umgekehrt war weiterhin zu prüfen, wie Psicain den vorher durch Suprarenin tonisierten Gefäßstreifen beeinflussen würde. Ich ließ daher zunächst Suprarenin $1:10^5$

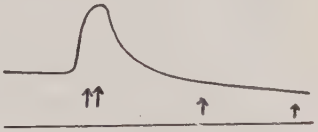
auf ein Gefäßstreifenpräparat einwirken und gab dann 1% bzw. 2% Psicain kombiniert mit Suprarenin 1:10^5 zu.

Kurve V.

1 2 3

1. Supr. 10^{-5}; 2. Psic. 1% + Supr. 3. Supr. 10^5. Kälbercarotis, 2½ Std. alt. Hebel 3:16; Versuchsbelastung 25 g; Dehnungsbelastg. (½ Std.) 25 g.

Kurve VI.



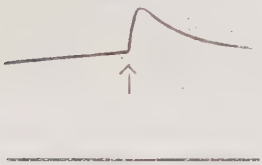
1 2 3 4

1. Supr. 10^{-5}; 2. Psic. 2% + Supr.; 3. Ringer; 4. Supr. 10^5. Kälbercarotis, 2 Std. alt; Hebel 3:16. Versuchsbelastung 25 g; Dehnungsbelastung (½ Std.) 25 g.

Aus diesen Kurven ist ersichtlich, daß Psicain in 1% und 2%iger Lösung kombiniert mit Suprarenin 1:10^5 an dem vorher durch Suprarenin 1:10^5 tonisierten Gefäßstreifen eine schnelle und erhebliche Erschlaffung hervorruft, und daß hier durch reine Suprareninlösung 1:10^5 keine erneute Tonisierung des Streifens erzielt wird.

Es blieb noch zu untersuchen, in welcher Weise die gleichzeitige Applikation von Psicain und Suprarenin den Gefäßstreifen beeinflussen würde. Diese Versuche sind in den beiden folgenden Kurven wiedergegeben:

Kurve VII.



1

1. Psicain 1% + Supr. 10^{-6}. Kälbercarotis, 5 Std. alt. — Dehnungsbelastung 25 g, ½ Std. Versuchsbelstg. 5 g; Hebel 3:16.

Kurve VIII.

1

1. Psic. 2% + Supr. 10^{-5} Kälbercarotis, 2 Std. alt. Hebel 3:16. Versuchsbelastung 25 g; Dehnungsbelastg. 25 g (½ Std.).

Somit hat sich gezeigt, daß bei gleichzeitiger Anwendung von Suprarenin (10^{-5}) und Psicain (1% bzw. 2%) die

tonisierende Wirkung des Suprarenins gegenüber reiner Suprareninwirkung (10^{-5}) stark beeinträchtigt wird, was sich in einem geringeren Anstieg der Kurve (Kurve VIII, bei 2% Psicain geringer als bei 1%) und in einem nachfolgendem fortschreitendem Erschlaffen des Gefäßstreifens bemerkbar macht. Hieraus geht hervor, daß durch das Psicain die Wirkung des Suprarenins beeinträchtigt wird.

Vergleichen wir diese Werte mit denen, die Schwalm bei denselben Versuchen mit Cocain fand, so läßt sich folgendes sagen:

2%, 1% und 0,1%iges Psicain bewirken ebenso wie die entsprechenden Cocainlösungen für sich allein eine geringe Erschlaffung des Gefäßstreifens; nach vorheriger Gabe von Suprarenin eine bedeutend stärkere Erschlaffung des Gefäßstreifens, die beim Cocain nicht reversibel ist, während bei Psicain nach Auswaschen mit Ringer der Streifen auf Suprarenin wieder anspricht.

5. Durchströmungsversuche am Läwen-Trendelenburgschen Froschgefäß-Präparat.

Da sich gezeigt hat, daß die anderen Lokalanästhetika auf die Blutgefäße im Läwen-Trendelenburgschen Froschpräparat keine tonisierende, sondern nur eine gefäßerweiternde oder lähmende Wirkung haben, schien es geboten, das entsprechende Verhalten des Psicains zu untersuchen.

Die durch die Aorta abdominalis einfließende und nach Durchströmung der unteren Extremitätengefäße durch die großen Bauchvenen wieder frei ausfließende Flüssigkeit wurde durch einen Trichter in einem Maaszylinder mit $^1/_{10}$ ccm Einteilung abtropfen gelassen und die Ausflußmenge alle 2 Minuten abgelesen. Bei der Prüfung der kombinierten Wirkung von Psicain und Suprarenin wurde mit einer Injektionsnadel durch Einstich in den Gummischlauch

kurz vor der in die Aorta eingeführten Glaskanüle, langsam in den Schlauch injiziert. Drucksteigerung wurde durch vorsichtige langsame Injektion vermieden. Stets betrug die Menge der Suprareninlösung 1 ccm.

Ich benutzte bei meinen Versuchen den von Prof. G ü r b e r angegebenen Apparat und arbeitete mit einer Druckhöhe von 6,5 cm. Um die Möglichkeit zu haben, die beiden Mariottschen Flaschen schnell auszuwechseln, münden diese beiden auf eine Vierwegeröhre, von der zwei Schenkel mit den Flaschen, ein Schenkel mit der Infusionskanüle und ein horizontal stehender Schenkel mit einem mit Quetschhahn versehenen Schlauch verbunden war.

Beim Wechsel der Durchspülungsflüssigkeit wurde nun der Hahn der tätigen Flasche geschlossen, der der Wechselflasche geöffnet und durch Lüften des Quetschhahns soviel Flüssigkeit abfließen gelassen, daß die vorherige Durchspülungsflüssigkeit ausgespült werden konnte.

Vers. I: Ranatemp. 35 g.

Durchstr.-Flüssigkeit	Durchströmungsmenge (ccm) in 2 Min.
Ringer	3,25. 3,25. 3,25. 3,25.
Psic. 1:400	4,4. 4,5. 4,4. 4,5. 4,5. 4,6. 4,6. 4,6. 4,6.
Ringer	2,6. 2,5. 2,4. 2,8. 2,4. 1,9. 1,9. 1,8. 1,8. 1,8. 1,8. 1,8.
+ Supr. 10^{-6}	1,5. 0,7. 0,6. 0,8. 1,1. 1,3. 1,4. 1,4. 1,4. 1,4. 1,4.

Vers. II: Ran. temp. 35 g.

Durchstr.-Flüssigkeit	Durchströmungsmenge (ccm) in 2 Min.
Ringer	3,7. 3,7. 3,7. 3,7. 3,7.
Psic, 1:500	4,7. 4,9. 5,2. 5,1. 5,0. 5,0. 5,0. 5,0 5 0. 5,0.
+ Supr. 10^{-6}	4,7. 4,5. 4,2. 3,9. 4,0. 4,0. 3,8. 3,6. 3,5. 3,4. 3,4.
Ringer	2,3. 2,6 2,5. 3,1. 3,2 3,4. 3,4. 3,4. 3,4. 3,4.

Vers. III: Ran. temp. 35 g.

Durchstr.-Flüssigkeit	Durchströmungsmenge (ccm) in 2 Min,
Ringer	3,4. 3,4. 3,4. 3,4.
Psic. 1:1000	3,9. 3,5. 3,5. 3,5. 3,6. 3,6. 3,6. 3,6. 3,6. 3,6.
+ Supr. 10^{-6}	1,9. 0,5. 0,3. 0 3. 0,3. 0,3. 0,3. 0,3. 0,3.
Ringer	0,7. 0,5. 0,6. 0,8. 0,9. 1,0. 1,0. 1,0. 1,2. 1,2. 1,2.
+ Supr, 10^{-6}	0,9. 0,2. 0,1. 0 05. 0,1 . . . nach 3 Std. 2,7. 2,7. 2,7.

(Eine graphische Darstellung der Versuche I—III findet sich am Ende dieses Abschnittes.)

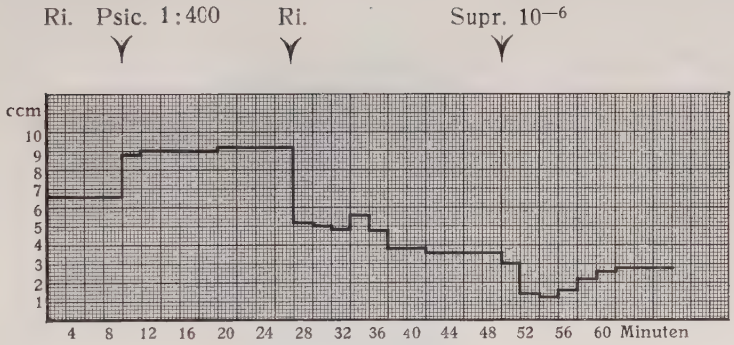
Aus diesen Versuchen geht einwandfrei hervor, daß Psicain keine gefäßverengernde Wirkung hat.

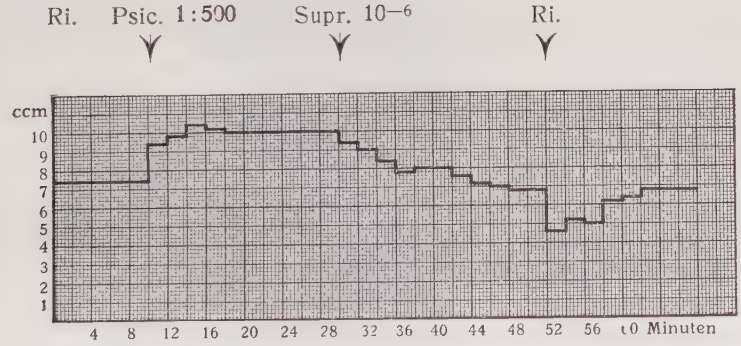
Was die Verträglichkeit mit Suprarenin anbelangt, so sehen wir, daß wir bei einer Psicain-Konzentration von 1:1000 eine verhältnismäßig gute Suprareninwirkung erzielen, denn die Durchströmungsmenge fällt von 4,6 auf 2,6. Sobald aber höhere Psicainkonzentrationen gewählt werden, 1:500 und 1:400, ist die Suprareninwirkung doch um ein erhebliches beeinträchtigt. Dieser Befund deckt sich mit meinen Ergebnissen am v. Frey-Meyerschen Gefäßstreifenpräparat.

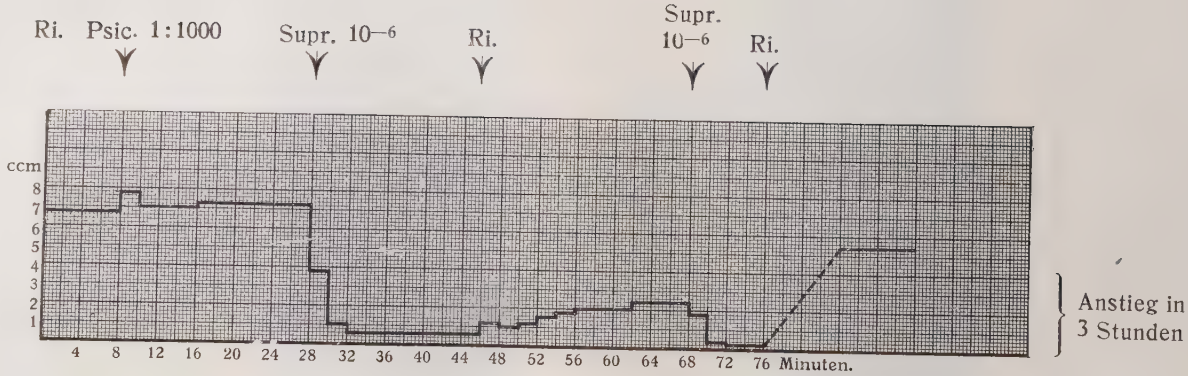
Es würde demnach entgegen den Annahmen von L ä w e n doch wohl möglich sein, mittels des Läwen-Trendelenburgschen Froschpräparates die gefäß e r w e i t e r n d e Wirkung eines Mittels festzustellen, was S c h a u m l ö f f e l und S c h w a l m auch für andere Lokalanästhetika gefunden haben.

Vergleichen wir unsere Untersuchungsresultate mit denen, die S c h a u m l ö f f e l bei gleichen Versuchsreihen mit Cocain erhielt, so läßt sich folgendes sagen:

Im Durchströmungsversuch am Läwen-Trendelenburgschen Froschpräparat zeigt sich ein Übereinstimmen in der Wirkung von Psicain und Cocain. Während bei den geringeren Konzentrationen (1:1000) die Gefäße noch deutlich auf Suprarenin reagieren, sind bei höheren Konzentrationen von Psicain und Cocain (1:400) Suprareningaben nicht wirksam, vielmehr findet von vorne herein eine Vergrößerung der Durchflußmenge statt.


Ri.
Psic. 1:400
Ri.
Supr. 10−6
ccm
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 Minuten


Ri.
Psic. 1:500
Supr. 10−6
Ri.
ccm
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 Minuten


Ri.
Psic. 1:1000
Supr. 10—6
Ri.
Supr. 10—6
Ri.
ccm
8
7
6
5
4
3
2
1
4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68 72 76 Minuten.
Anstieg in 3 Stunden

6. Prüfung der quellenden und hämolytischen Wirkung des Psicains.

Die Lokalanästhetika haben wie viele Alkaloide die Eigenschaft, quellend auf den Protoplasten zu wirken, und zwar hat sich in den Versuchen von Meis und Müller gezeigt, daß der Grad der Quellung ungefähr paralliel der sonstigen Giftigkeit des betr. Alkaloids zunimmt. Es war daher von Interesse, die quellende Wirkung des Psicains an lebenden Zellen zu prüfen. Als Untersuchungsobjekt wählte ich wie Meis, Müller und Sußner rote Blutkörperchen. Die Versuchsanordnung war folgende:

In Hämatokritröhrchen wurden zu einer stets gleichen Menge der zu untersuchenden Psicainlösung mittels einer feinen Pipette je 100 cmm Rinderblut zugegeben. Als Kontrolle diente die gleiche Menge Ringer, der ebenfalls 100 cmm Blut zugegeben waren. Die Mischungen blieben jedesmal 20 Minuten bei Zimmertemperatur stehen und wurden dann zentrifugiert, und zwar so lange, bis Konstanz der Blutkörperchensäule erreicht war, was meistens nach 20 Minuten der Fall war. Die Werte für Ringer wurden = 100 gesetzt und der Grad der Quellung oder Schrumpfung in dem Alkaloidlösung-Blutgemisch auf 100 bezogen, so daß Werte unter 100 einer Schrumpfung, solche über 100 einer Quellung gleichkamen. Da die Fehlerquelle bei derartigen Versuchen nach Meis 4% beträgt, können Werte von 96—104 nicht als von der Norm abweichend gewertet werden.

Zunächst prüfte ich Psicainlösungen, die durch Auflösung des käuflichen Psicains in Ringerlösung für Warmblüter ohne weitere Zusätze hergestellt waren. Diese Lösungen reagierten stark sauer. Wie zu erwarten war, war eine Hämatokritbestimmung mit dieser Lösung selbst bei 0,5% Psicain nicht durchführbar, da fast augenblicklich Hämolyse eintrat. Ich ging nun dazu über, diese störende Eigenschaft des Psicains zu beseitigen. Ein geeigneter

Weg dazu schien die Neutralisation mit Natriumbicarbonat. In einer Reihe von Versuchen zeigte sich, daß die Zugabe von 0,6% Natr. bicarb. zu einer 1%igen Psicain-Ringerlösung genügte, um die saure Reaktion in eine neutrale (P_H 7,1) zu verwandeln. Die mit dieser Lösung angestellten Hämatokritversuche finden ihre Zusammenstellung in folgender Tabelle:

Psicain-Concentr.	Hämatokrit.-Ergebnis (Ri. = 100)
0,2 : 100	111,1
1 : 100	91,38
1,5 : 100	55,18
2,0 : 100	34,48

Aus dieser Tabelle ergibt sich, daß sämtliche Psicain-Ringerlösungen, abgesehen von der Konzentration 0,2:100, mit $NaHCO_3$-Zusatz eine starke Schrumpfung der Blutkörperchen bewirkt haben. Die Ursache dieser Schrumpfung war in einer Hypertension der Psicainlösung zu suchen, da eben durch den Natriumbicarbonatzusatz der osmotische Druck der Flüssigkeit naturgemäß erhöht werden mußte.

Es war nun zu bestimmen, wieviel Kochsalz in der Ringerlösung isomolekular durch $NaHCO_3$ ersetzt werden mußte, um eine Warmblüter-isotonische und neutrale Lösung zu erhalten.

Eine Reihe dahin angestellter Versuche ergab, daß eine Ringerlösung, die 4,0 statt 9,25 g Kochsalz auf 1000,0 daneben die normalen Mengen Kalium und Calciumchlorid bei Zugabe von 0,6% $NaHCO_3$ blutisotonische Verhältnisse darstellte.

Versuche, die mit derartigen Psicainlösungen angestellt wurden, ergaben indeß, daß in den untersuchten Konzentrationen ½%, 1% und 2% eine Spur Haemolyse eintrat, während in den weiter unten zu beschreibenden

Hämolyseversuchen Hämolyse erst bei 2%igem Psicain beobachtet wurde. Außerdem zeigte sich die Flüssigkeit oberhalb der Blutkörperchensäule vollkommen trübe und von deutlich alkalischer Reaktion. Demnach mußte angenommen werden, daß durch die Alkalireserve des Blutes die Pseudococainbase aus dem Psicain freigemacht worden war und daß dadurch eine stärkere Wirkung hervortrat als von dem Alkaloidzusatz zu erwarten war.

Um nun diese Ausflockung des Alkaloids des Psicains zu verhindern, wurde in den folgenden Versuchen nur 0,3% $NaHCO_3$ zugegeben, wobei die Reaktion deutlich schwach sauer blieb. Die nun zum osmotischen Gleichgewicht fehlenden 0,3% $NaHCO_3$ wurden durch 0,2% Kochsalzzugabe ausgeglichen.

Die Versuche mit dieser modifizierten Psicainlösung ergaben jedoch ebenfalls widersprechende Resultate, so daß angenommen werden mußte, daß sowohl hinsichtlich der osmotischen Verhältnisse der Psicainlösung als auch in bezug auf die Wasserstoffionenkonzentration das gewünschte Ziel nicht erreicht worden war. Wegen dieser erheblichen Schwierigkeiten, die zu überwinden über den Rahmen der vorliegenden Untersuchungen herausgegangen wäre, verzichtete ich auf die Prüfung der quellenden Wirkung des Psicains und beschränkte mich darauf, die hämolytische Wirkung zu prüfen.

Zu diesem Zwecke wurden in Reagenzröhrchen gleiche Mengen (3 ccm) neutralisierte Psicain-Ringerlösungen mit je 1 Tropfen Rinderblut versetzt. Eine halbe Stunde wurde dieses Gemisch einer konstanten Temperatur von 37° C ausgesetzt.

1% Psic.	2% Psic.	3% Psic.
Keine Hämolyse	beginnende Hämolyse	vollkommene Hämolyse

Es ergab sich bei 2% Psicain beginnende Hämolyse und bei 3% vollkommene. M e i s fand bei den entsprechen-

den Versuchen mit Cocain bereits bei 1% beginnende, bei 2% vollkommene Hämolyse.

Zusammenfassung.

Die vorliegenden Untersuchungen erlauben den Schluß, daß das Psicain in seinen Wirkungen dem Cocain als mindestens gleichwertig zu erachten ist, daß es hinsichtlich der Wirkung auf die Blutgefäße und mit Rücksicht auf den Umstand, daß bisher von einem Psicainismus noch nichts bekannt geworden ist, dem Cocain sogar vorzuziehen ist.

Zum Schluß möchte ich es nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. med. et phil. et med. dent. h. c. G ü r b e r für die Anregung zu den vorliegenden Versuchen, sowie ihm und Herrn Dr. med. O t t o G e ß n e r für die wertvolle Unterstützung bei der Arbeit meinen Dank zu sagen.

Literaturangabe.

Bernhardt: Über die quellende Wirkung des Novocains auf rote Blutkörperchen und ihre Aufhebung durch hypertonische Salzlösungen. Marburg 1922. Inaug. Diss.

H. Fliege: Über klinische Erfahrungen mit dem Schleimhautanästhetikum „Psicain-Merck."

Gottlieb: Münch. med. Wochenschrift 1924, Nr. 26.

Hofmann: Über die Wirkung der Lokalanästhetika auf die verschiedenen Arten des Hautsinnes. Marburg 1921. Inaug. Diss.

A. Läwen: „Gefäßwirkung von Suprarenin." Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 51.

Meiß: Einiges über die osmotische Veränderung der Blutkörperchen durch Einwirkung der Lokalanästhetika. Marburg 1921. Inaug. Diss.

Meyer-Gottlieb: Lehrbuch der Pharmakologie.

Müller: Der Einfluß von Alkaloiden auf die Erregbarkeit und die Quellungserscheinungen beim Muskel unter besonderer Berücksichtigung der Lokalanästhetika. Marburg 1921. Inaug. Diss.

Panne: Die Wirkung der Lokalanästhetika Novocain, Cocain, Alypin und Stovain auf das Zentralnervensystem u. d. Kreislauf. Marburg 1921. Inaug. Diss.

Schaettler: Über quellende und hämolytische Wirkung von Alkaloiden. Marburg 1921. Inaug. Diss.

Schaumlöffel: Zur Kenntnis der vasomotorischen Wirkung der Lokalanästhetika. Marburg 1922. Inaug. Diss.

Schwalm: Über die vasotonische Wirkung der Lokalanästhetika. Marburg 1922. Inaug. Diss.

Sußner: Zur Pharmakologie des Tutocains. Marburg 1924. Inaug. Diss.

Lebenslauf.

Ich, Walter Schmidt, wurde am 2. April 1900 in Gelsenkirchen als Sohn des Pfarrers Walter Schmidt und seiner Ehefrau, geb. Becker, geboren. Ich besuchte in meiner Heimatstadt krankheitshalber erst vom 7. Lebensjahr an die Volksschule und dann das städt. Realgymnasium. Im Juni 1918 wurde ich als Obersekundaner eingezogen und war bis Dezember desselben Jahres bei den Bückeburger Jägern, zuletzt im Feldrekrutendepot Gerpinnes südöstlich von Charleroi. Von Januar bis Dezember 1919 machte ich an der Gelsenkirchener Oberrealschule einen Kriegsteilnehmerkurs mit und schloß mit einem Kriegsabitur ab.

Januar 1920 bezog ich die Universität Marburg und blieb dort bis zur ärztlichen Prüfung im Juni 1925. Im Anschluß daran arbeitete ich ¼ Jahr meiner Medizinalpraktikantenzeit im pharmakologischen Institut zu Marburg, wo ich die Versuche zu meiner vorliegenden Arbeit machte. Von Oktober 1925 bis Januar 1926 war ich in der Marburger Universitätsnervenklinik tätig. (Prof. Dr. Stertz.)

Die zweite Hälfte meines Medizinalpraktikantenjahres verbringe ich am städt. Krankenhaus in Bad Nauheim. (Leitender Arzt: Dr. Karl Häberlin.)

Meine Lehrer in Marburg waren:

v. Auwers, Bonhoff, Burckhardt, Esch, Freudenberg, Göppert, Gürber, Hildebrand, Hofmann, Kehl, Korschelt, Kutscher, Läwen, Meyer, Moog, E. Müller, W. Müller, Richarz, Ruete, Schäfer, Scharnke, Schenk, Schwenkenbecher, Stargardt, Stertz, Take, Uffenorde, Veit, Versé, Wieloch, Zangemeister.